

BUONA PRATICA PER LA PATOLOGIA NEOPLASTICA DEL COLON RETTO

(tratto dalle linee guida 2013 AIOM)

- **Informare** il paziente sulla patologia, le terapie, la qualità della vita → al termine sottoscrive il **consenso**
- Appoggiarsi ad un **gruppo di lavoro multidisciplinare** (almeno 50 casi/anno)
- **Prevedere** se serve un supporto psicologico

Solo il 40% dei pz ha i sintomi tipici della malattia, molti giungono all'attenzione del MMG dopo anni e le **false negatività e i tempi amministrativi per RSO e colonscopia ritardano ulteriormente la diagnosi.**

Età media per CCR: 70 aa. (>50 aa incremento esponenziale)

Mediana tra esordio dei sintomi del k colon e terapia chirurgica:

- Colon sinistro 4 mesi
- Colon destro 7 mesi

Il tempo tra diagnosi e trattamento non dovrebbe superare le 4 settimane

Alcuni FDR:

1. **MICI**
2. Terapia radiante per neoplasia prostatica
3. **familiarità**
4. Neoplasie endometriali prima dei 60 anni
5. Sigmoidoureterostomie
6. Acromegalia
7. Abitudini scorrette: Dieta ricca di grassi, proteine animali, povera di fibre e vitamine, fumo,...

LO SCREENING: CONSIGLIABILE NELLA POPOLAZIONE GENERALE DOPO I 50 ANNI

Sanguinamento rettale > 50 anni: attribuirlo (fino ad esclusione documentata) a neoplasia colon-retto.

Sintomi attribuibili a neoplasia colon-rettale (alvo alterato, tracce ematiche, dolori addominali, masse, dimagrimento, anemia sideropenica) in pazienti over 50: entro 4 settimane dalla manifestazione eseguire anamnesi (anche familiare), visita con esplorazione rettale.

Pazienti under 50 con medesima sintomatologia sopra descritta (anamnesi familiare negativa): procrastinare accertamenti invasivi per alcune settimane (vigile attesa) ed eventuale terapia empirica (flebotropici, mesalazina,...).

- Per lo screening l'RSO è poco specifico e a sua utilità si vede dopo almeno 2 test a distanza di 2 anni tra loro (come minimo)
- La sigmoidoscopia non vede il 40% delle lesioni (più alte)
- La colonscopia è al top ma meno accettabile dal paziente

Colon TC e marcatori fecali sono in fase di sperimentazione

MICI: gestione del rischio neoplastico

- Pazienti con storia di 8-10 anni di pancolite e dopo 15 anni di colite sinistra → colonscopia ogni 2 anni
- Pazienti con >20 anni di storia → colonscopia ogni anno

Familiarità: esistono 4 livelli di rischio

1) **HNPCC (Lynch):** *(rischio di neoplasie anche a utero, stomaco, vie urinarie)*

- colonscopia ogni 24 mesi dai 22 ai 25 anni
- colonscopia annuale + visita ginecologica ogni anno dai 25 anni fino ai 75 anni
- Pap test + ecografia transvaginale ogni 2 anni dai 35 anni

2) **Parente I grado <55 aa con CCR o 2 parenti II grado (qualunque età)**

- Colonscopia ogni 5 aa dai 40 anni (o 10 aa prima del primo caso in famiglia)

3) **APC e poliposi:** retto-sigmoidoscopia:

- dai 10 anni per pazienti con FAP mutazione 1309
- dai 12 anni per le altre FAP
- solo colonscopie dai 18 anni in poi (annuali) per pazienti con FAP di forma attenuata

a seguire colonscopie annuali quando compaiono polipi → colectomia profilattica dopo i 20 anni

I PARENTI DELLE APC, GENETICAMENTE NEGATIVI, DEVONO FARE COLONSCOPIE DAI 18 ANNI OGNI 2 ANNI, FINO AI 40 ANNI, E A SEGUIRE OGNI 5 ANNI

4) **Parente I grado >60 aa o 2 parenti II grado con CCR:** rischio = alla popolazione generale

Sorveglianza post-polipectomia: → TEST GENETICO AI PZ NOTI PER PATOLOGIE FAMILIARI O CON CLINICA EVIDENTE

Il rischio di adenomi avanzati è tanto maggiore quanto maggiore è il numero di polipi asportati alla colonscopia ma c'è discordanza in letteratura tra tipo istologico dei polipi asportati alla colonscopia e rischio di neoplasia avanzata nel medesimo paziente.

Esistono per questo 3 tipologie di paziente:

- **Basso rischio** → max 2 adenomi di diametro ≤ 1 cm tubulari, displasia di basso grado
COLONSCOPIA OGNI 5 ANNI
- **Intemedio** → rischio 3-10 adenomi\1 polipo di diametro > 1 cm (displasia alto grado)\ polipo serrato diametro > 1 cm
COLONSCOPIA OGNI 3 ANNI
- **Alto rischio** → > 10 adenomi\poliposi serrata
COLONSCOPIA OGNI ANNO + TEST GENETICO

LA RIMOZIONE DI VOLUMINOSI ADENOMI SESSILI RICHIEDE UN CONTROLLO A 3 MESI PER VERIFICA DELLA TOTALE ESCISSIONE

COLONSCOPIA alcuni dati:

- Ottimale se visualizza il 90% del colon (sensibilità 97%, specificità 98%)
- $< 0,2\%$ di perforazioni
- $< 0,3\%$ di emorragia maggiore
- $< 0,01\%$ mortalità

Fare questa procedura prima che la stenosi neoplastica renda impossibile l'avanzamento dello strumento!!!



Tornati dalla colonscopia.... Un possibile referto dell'anatomopatologo sulla biopsia eseguita:

ADENOMA CANCERIZZATO: infiltrazione neoplastica di mucosa e sottomucosa, ma non della tonaca muscolare propria

Informazione sul prelievo endoscopico:

- invasione linfo-vascolare
- rischio metastatico: da basso (8-18%), a alto (20-40%)
- grading: (G 1,2 vs G 3,4)
- margine di resezione (libero, distante 1 mm, cellule carcinomatose sul tessuto diatermocoagulato)
- Budding tumorale (Budding= infiltrazione di cellule e gruppi di cellule che si distaccano da strutture ghiandolari e dissociano lo stroma)

La presenza **anche di uno solo di questi parametri** pone un elevato rischio metastatico e necessita di trattamento chirurgico → se possibile resezione segmentaria dell'area tatuata con china per via laparoscopica.

In caso contrario la escissione endoscopica può considerarsi terapeutica.

ALTERNATIVE ALLA COLONSCOPIA: (senza la possibilità di biopsia o di escissione anche curativa)

- COLON-TC
- SIGMOIDOSCOPIA CON DOPPIO CONTRASTO

Nel Ca del colon:

- l'istologico può non essere disponibile prima dell'intervento per casi inequivocabili
- l'uso della TC per stadiare T e N non è necessario perché non modifica l'approccio chirurgico

LE MTS VANNO RICERCATE PREOPERATORIAMENTE CON:

- **eco addome** (studio del fegato) o meglio una **TC addome (per k colon)**; -----TC addome (per k retto)
- **Rx torace** o meglio una **TC torace (per k colon)**; -----TC torace (per k retto)
- **PET e scinti ossea** se paziente con MTS al fegato o polmone potenzialmente resecabili-- **(k colon e k retto)**
- la TC encefalo non si richiede di routine

Altre procedure preoperatorie:

- **Utile il dosaggio di CEA e del Ca19-9 al momento della diagnosi**
- Profilassi TVP (preferire eparina a BPM per il < rischio di sanguinamento) **va continuata per 30 gg**
- Profilassi ATB necessaria **(possibile prolungarla per 24-48 ore in base alla contaminazione dell'intervento)**

Non ci sono evidenze conclusive per la preparazione con catartici nelle neoplasie del colon retto.

I protocolli fast track sono stati validati da ricerche recenti (Cochrane).

Chirurgicamente il colon e il terzo superiore del retto non sono molto diversi, il retto medio-basso invece necessita di un trattamento speciale per le particolari difficoltà tecniche.

6.2.3 Neoplasie del colon

L'intervento per i tumori colici può consistere in:

- emicolectomia destra con legatura delle arterie ileocolica, colica destra e del ramo destro della colica media: può essere allargata o meno al trasverso, con legatura dei vasi colici medi.
- resezione del colon trasverso, con legatura del ramo superiore della colica destra e della colica media: in alternativa c'è un crescente consenso (anche in assenza di trials clinici randomizzati) ad eseguire non una resezione segmentaria ma un'emicolectomia destra estesa.
- emicolectomia sinistra, con legatura all'origine dell'arteria mesenterica inferiore ed anastomosi coloretale intraperitoneale.
- resezione di sigma con legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine oppure oltre l'emergenza della colica sinistra ed anastomosi coloretale appena al disotto della riflessione peritoneale.
- resezione colica segmentaria a scopo palliativo, in caso di neoplasia coloretale con metastasi a distanza non resecabili ovvero a scopo curativo per adenomi cancerizzati ad indicazione chirurgica.

Trattamento chirurgico per i carcinomi del retto extraperitoneale.

Gli interventi chirurgici per il carcinoma del retto medio-basso sono:

- **resezione anteriore:** il retto viene asportato fino al di sotto del polo caudale della neoplasia con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-rettale usando generalmente una suturatrice meccanica.
- **resezione del retto con colo-ano anastomosi:** il retto viene asportato completamente con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-ale, manuale. Per entrambi gli interventi precedenti la ricostruzione della continuità digestiva può essere diretta oppure prevedere il confezionamento di una neoampolla a J (detta anche J-pouch) utilizzando il colon prossimale. La costruzione di una neoampolla, si correla con un beneficio funzionale nei soli primi 12-18 mesi postoperatori.
- **resezione di retto per via addomino-perineale (intervento di Miles):** in questo intervento vengono asportati in blocco per via combinata addominale e perineale il retto con il mesoretto, canale anale ed ano, con colostomia definitiva. Le indicazioni a questo intervento sono oggi limitate alle neoplasie che infiltrano il canale anale e l'apparato sfinterico.
- **escissione locale.**

L'80% degli adenocarcinomi del colon sono resecabili radicalmente alla diagnosi. La recidiva raramente è locale. Il 35% sviluppa una recidiva che nell'80% dei casi avviene entro i primi 2-5 anni dall'intervento. Dopo 8 anni il rischio recidiva è 0,5%. Le sedi frequenti di MTS sono: fegato, linfonodi addominali, peritoneo, polmone.

... la parola all'anatomopatologo

MARGINI CHIRURGICI:

accettati unanimemente i 2 cm di tessuto libero da malattia distanti dal tumore resecato.

Nei radiotrattati con remissione totale o quasi della malattia visibile è possibile spingersi fino a margini liberi di 1 cm.

Nei pazienti radio-chemiotrattati del terzo inferiore del retto con remissione clinica totale si può accettare un margine libero non inferiore a 0,5 cm.

LINFADENECTOMIA:

- pacchetto linfonodale all'origine dei vasi ileocolici e della colica media a destra, a seconda della sede del tumore
- pacchetto linfonodale all'origine dell'arteria mesenterica inferiore nel colon sinistro

PEDUNCOLO VASCOLARE:

La legatura all'origine dell'arteria colica destra e colica media non determina deficit vascolari.

Nella chirurgia del colon sinistro e del sigma-retto l'interruzione dell'arteria mesenterica inferiore all'origine può ischemizzare il tratto di colon discendente a monte della resezione nei pazienti anziani o senza un adeguato compenso dell'arcata di Riolo (perché si interrompe a livello della flessura splenica).

E' CONSIGLIABILE MANTENERE UN PEDUNCOLO VASCOLARE SE QUESTO NON E' SOGGETTO A TRAZIONE ECCESSIVA.

LA PERFORAZIONE INVOLONTARIA DELLA NEOPLASIA E' AD OGGI CONSIDERATA CRITERIO DI NON RADICALITA' CHIRURGICA

Chirurgia del colon laparoscopica: l'outcome oncologico deve essere sovrapponibile alla chirurgia open.

Per il tumore del retto invece mancano i dati, ma in centri ad alto volume è già praticata da chirurghi con notevole esperienza laparoscopica.

Su evidenza di malattia residua o di MTS in sala op deve essere eseguita una biopsia.

CLASSIFICAZIONE TNM 2009:

CLASSE	DESCRIZIONE
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intranucosa) che non raggiungono la sottomucosa]
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
T4a	Tumore che perfora il peritoneo viscerale
T4b	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture

NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N1a	Metastasi in 1 linfonodo
N1b	Metastasi in 2-3 linfonodi
N1c	Depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
N2a	Metastasi in 4-6 linfonodi
N2b	Metastasi in 7 o più linfonodi
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
M1b	Metastasi in più di un organo o nel peritoneo

STADIO	DESCRIZIONE
Stadio 0	Tis N0M0
Stadio I	T1N0M0
	T2N0M0
Stadio IIa	T3N0M0
Stadio IIb	T4aN0M0
Stadio IIc	T4bN0M0
Stadio IIIa	T1-2, N1a-c, M0
	T1, N2a, M0
Stadio IIIb	T3, T4a, N1a-c, M0
	T2-3, N2a, M0
	T1-2, N2b, M0
Stadio IIIc	T4a, N2a-b, M0
	T3, N2b, M0
	T4b, N1-2, M0
Stadio IVa	Ogni T, ogni N, M1a
Stadio IVb	Ogni T, ogni N, M1b

Definizione del TRG (Tumor Regression Grade)

Esistono diverse classificazioni, alcune delle quali tra loro speculari. E' quindi importante definire a quale ci si riferisce.

Grado (sec. Mandard)

- 1 non cellule tumorali residue
- 2 occasionali cellule tumorali residue con marcata fibrosi
- 3 marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi
- 4 abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi
- 5 non regressione tumorale

Grado (sec. Dworack)





- TRG 0: assenza di regressione
- TRG 1: regressione minore: massa tumorale con fibrosi inferiore al 25% della massa
- TRG 2: Regressione moderata: fibrosi nel 26-50% della massa tumorale residua
- TRG 3: Buona regressione: fibrosi superiore al 50% della massa tumorale
- TRG 4: Regressione completa (assenza di cellule tumorali, solo massa fibrotica)

Sopravvivenza per stadio a 5 AA:

- I ----- 90%
- II----- 70-80%
- III----- 40-65%
- IV----- <10%

La chemioterapia dovrebbe essere iniziata **da 6 a 8 settimane dopo l'intervento chirurgico**, tempi più lunghi ne riducono la potenziale efficacia.

Grado di raccomandazione SIGN

	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+






1 ->	Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2 ->	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3 ->	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4 ->	Expert opinion.

** SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Raccomandazione clinica

Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II senza fattori di rischio con **instabilità microsatellitare** può essere ragionevole eseguire **esclusivo follow-up**, data la miglior prognosi di questo sottogruppo e la possibile resistenza alla terapia con sole fluororpirimidine.

Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II senza fattori di rischio con **stabilità microsatellitare** può essere valutata una **chemioterapia adiuvante** con fluoropirimidine.

	L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I .
	L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa.
	Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, T4, G3-4, inadeguato numero di linfonodi esaminati, invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine +/- oxaliplatino).
	Tutti i pazienti in stadio III (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante che deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale.
	I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX4 (infusionale), lo schema XELOX(capecitabina). In pazienti con buona prognosi e/o con ridotto performance status sono valide alternative: Capecitabina, 5Fluorouracile+acido folinico in regime infusionale e bolo. La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi.

La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi: Stadio I 90%, Stadio II 70-80%, Stadio III 40-65% di sopravvivenza a 5 anni. Recenti dati evidenziano come lo stadio T influenza la prognosi in misura maggiore rispetto allo stadio N e come sia importante nel definire la prognosi il rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi analizzati.

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia operabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 2 o 3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni. A otto anni di distanza dalla diagnosi le recidive avvengono in meno dello 0.5% dei casi. Le recidive locali sono rare nel cancro del colon. Le sedi più frequenti di ripresa di malattia sono fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone.

Le caratteristiche genetiche del CCR: **esistono 3 diversi pathway**

- **Instabilità cromosomica CIN:** la > parte dei CCR (aneu\poliploidia, inattivazione\iperespressione di geni)
- **Instabilità dei microsatelliti:** (15% dei casi sporadici e 95% dei casi di HNPCC)
- **Metilazione aberrante del DNA:** (di sequenze promoter con conseguente iperespressione di alcuni geni)
- **mutazione geni della linea germinale:** HNPCC 5% dei CCR (Instabilità dei microsatelliti tipo mismatch repair)
- **mutazione del gene APC:** 1% dei CCR (poliposi adenomatosa familiare)

La mutazione **KRAS** è presente nel 40% dei CCR e aiuta (in base al tipo di sequenza specifica mutata) a determinare resistenze o sensibilità alle terapie,

La mutazione **BRAF** (10% dei CCR) è associata a prognosi sfavorevole.

In base ai codoni mutati i tumori possono essere resistenti alle terapie monoclonali

IL TUMORE DEL RETTO

Nel Ca del retto:

valutare la distanza dal margine anale estero, dalle strutture sfinteriali, l'estensione (longitudinale-circoferenziale), la fissità con le strutture vicine.

- l'approccio al Ca del retto intraperitoneale non si discosta da quello del resto del colon
- **l'istologico preoperatorio è OBBLIGATORIO**



Il trattamento preoperatorio è da considerarsi standard in tutti gli stadi cT3-4 e/o N+ (vedi capitolo successivo).

- è necessario misurare la **distanza** dalla riflessione peritoneale del tumore → solo la RMN e l'endoscopia rigida la identifica bene
- se tumore del **terzo medio e inferiore**: valutare la diffusione transperitoneale (mesoretto) e la sua fissità con:
eco-transrettale e/o TC spirale pelvica (se lesioni di stadio iniziale T1-2)
RMN per studio del mesoretto + **eco-endoscopia**: studio del T e N (lesioni avanzate T3-4)

LE MTS VANNO RICERCATE PREOPERATORIAMENTE CON:

- **eco addome** (studio del fegato) o meglio una TC addome (per k colon); ----- **TC addome (per k retto)**
- **Rx torace** o meglio una TC torace (per k colon); ----- **TC torace (per k retto)**
- **PET e scinti ossea** se paziente con MTS al fegato o polmone potenzialmente resecabili -- (k colon e **k retto**)
- la TC encefalo non si richiede di routine

Radio-chemioterapia neoadiuvante: risposte completamente il 20 % dei pazienti (con outcomes notevolmente migliori di quelli a risposta nulla\parziale).

Chirurgia radicale

TOTAL MESORECTAL EXCISION (TME):

- Nel retto alto è possibile procedere a TME solo dei primi 5 cm di mesoretto a valle della neoplasia.
- metodica di elezione per le neoplasie del retto medio e basso (retto extraperitoneale): asportazione del mesoretto fino al piano degli elevatori (lungo le fasce di Denonviller anteriormente e del Waldeyer posteriormente → fascia presacrale del retto o fascia propria del retto).

Adottare una nerve sparing technique → (rischio di vescica neurogena, eiaculazione retrograda e impotenza).

Nei pazienti neoadiuvantati sottoposti a TME una stomia di protezione è fortemente raccomandata.

una resezione non EN BLOC di una neoplasia che infiltra organi vicini è associata ad un tasso di recidiva locale maggiore ed a una prognosi peggiore a 5 anni.

La perforazione della neoplasia (rischio dal 7 al 25 %) è associata ad una maggiore probabilità di recidiva locale e a una prognosi peggiore a 5 anni.

Chirurgia palliativa

La escissione locale è indicata solo laddove sussista un rischio operatorio dovuto alle condizioni cliniche generali. Tuttavia....



In elezione l'escissione locale va ritenuta un trattamento adeguato qualora ricorrano queste condizioni:

- le dimensioni del tumore non superano 3 cm
- il grading istologico è 1-2
- carcinoma in situ o con infiltrazione confinata agli strati iniziali della sottomucosa (T1 sm1 e sm2)
- non vi è invasione linfatica o vascolare
- l'escissione è ritenuta completa sia dal chirurgo che dall'anatomo-patologo
- l'asportazione è stata eseguita fino al grasso perirettale
- la distanza del tumore rispetto al margine anale consente una escissione transanale tecnicamente fattibile
- il margine di escissione chirurgico è circonferenzialmente negativo.

È possibile fare escissione locale transanale e la successiva wait and see policy in questi casi (viste le complicanze legate alla chirurgia radicale del retto) (OPZIONE AD OGGI SPERIMENTALE)

...LA PAROLA ALL'ANATOMOPATOLOGO

La recidiva locale è più frequente rispetto alla neoplasia del colon

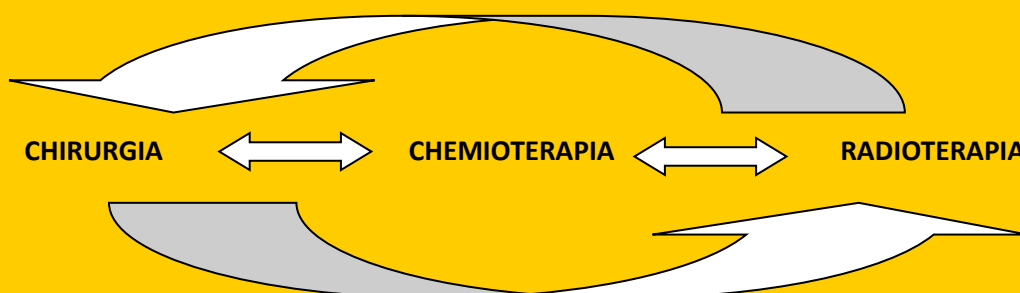
Nei pazienti radio-chemiotrattati del terzo inferiore del retto con remissione clinica totale si può accettare un margine libero non inferiore a 0,5 cm.

Se il margine di resezione circonferenziale è < 1 mm e cmq la fascia propria del retto non è integra la resezione non può dirsi radicale.

- **T1:** rischio MTS linfonodali 2%
- **T1 sm3:** rischio paragonabile al T2 (trattamento analogo)

Il piano terapeutico in base alla tipologia del tumore:

???



1) Carcinomi **stadio I: Sola chirurgia**

L'uso della terapia adiuvante nello stadio I *non trova sostegno in letteratura*

la Rx terapia riduce il rischio di recidiva locale ma non apporta concreto aumento della sopravvivenza (dose totale 45-50 Gray frazionato a 1,8-2 Gray\die).

2) Carcinomi **stadio II e III: radio-chemioterapia (neo\adiuvante) + chirurgia**

radioterapia+5-FU via PORT (neoadiuvante\adiuvante) (o in alternativa la capecitabina via CVP) e acido folinico aumentano la sopravvivenza globale.

3) Carcinomi **stadio III e IV: radio-chemioterapia neoadiuvante + chirurgia**

visto l'alto rischio di recidiva locale è indicata la terapia neoadiuvante.

Se non è presa la fascia mesoretale (distanza > 1 mm) non c'è differenza terapeutica tra:

- regime ipofrazionato (5 Gray x 5 gg) senza chemioterapia
- regime standard radioterapico (>30 Gray) con eventuale chemioterapia.



L'uso della chemioradioterapia, della chemioterapia adiuvante sistemica e della radioterapia non è indicato nello stadio I.



Il trattamento preoperatorio è da considerarsi standard in tutti gli stadi cT3-4 e/o N+ (vedi capitolo successivo).



I pazienti in stadio II, - III che non abbiano effettuato trattamento preoperatorio sono candidati a chemio-radioterapia adiuvante.



Il trattamento adiuvante combinato chemio-radioterapico dovrebbe comprendere 2 mesi con 5-fluorouracile, preferibilmente infusionale, e acido folinico (4 cicli De Gramont) eventualmente associati ad oxaliplatino nei pazienti ad alto rischio, seguito da radioterapia contemporanea a 5-fluorouracile, somministrato preferibilmente in infusione continua per tutta la sua durata.

Il trattamento va completato con ulteriori cicli della stessa terapia con 5-fluorouracile e acido folinico +/- oxaliplatino (per una durata complessiva del trattamento di 6 mesi).



Il fluorouracile può essere sostituito dalla capecitabina.

Tra il trattamento chemio-radiante neoadiuvante e la chirurgia non deve intercorrere meno di 6 e più di 8-10 settimane.

Non esistono ancora dati certi sul reale beneficio della chemioterapia postoperatoria in pazienti già operati e prima trattati con radio-chemioterapia neoadiuvante. Tale scelta deve attraversare una condivisione multidisciplinare.

Il confezionamento di una stomia temporanea prima di iniziare un trattamento neoadiuvante trova indicazione nei casi occlusivi\subocclusivi.



La radioterapia pre-operatoria +/- chemioterapia concomitante è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2).



LA RT short-course può essere impiegata qualora sussistano motivi clinici per accorciare la durata del trattamento, limitatamente ai tumori del retto medio e con minima infiltrazione del grasso perirettale (fascia mesorettale e preservazione sfinteriale non a rischio).



L'associazione tra polichemioterapia e radioterapia deve, al momento attuale, essere effettuata solo nell'ambito di studi sperimentali e di norma non deve essere impiegata nella pratica clinica.



Il programma di trattamento integrato per il carcinoma del retto localmente avanzato dovrebbe comprendere una componente chemioterapica per una durata complessiva di 6 mesi. Nei pazienti che ricevono chemioradioterapia preoperatoria sono quindi generalmente considerati adeguati 4 mesi di trattamento.



Tutti i casi di carcinoma del retto candidati a resezione addomino-perineale devono essere valutati per un eventuale trattamento preoperatorio al fine della conservazione dello sfintere.

IL FOLLOW UP

	ESAME CLINICO: esame clinico ogni 3-4 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono evidenze che indichino l'utilità del monitoraggio degli enzimi epatici né di altri esami ematochimici (ad eccezione del CEA).
	CEA: ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma.
	COLONSCOPIA: nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-12 mesi dall'intervento.
	COLONSCOPIA: nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, valutando eventuali comorbidità e l'età.
	Nei pazienti con HNPCC operati per carcinoma del colon vale quanto riportato al paragrafo 2.4.
	SIGMOIDOSCOPIA: nel carcinoma del retto vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni.
	TAC TORACE e ADDOME SUPERIORE con contrasto: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio. L'Ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TAC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili ad ulteriori programmi chirurgici.
	Dopo il III anno può essere consigliabile un'ecografia dell'addome e un' Rx del torace da eseguire una volta l'anno fino al V anno. Eventuali approfondimenti diagnostici da valutare secondo giudizio clinico.
	Nei pazienti sottoposti a metastasectomia TAC TORACE ADDOME concontrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.
	TAC o RMN PELVICA: ogni 6-12 mesi nei primi due anni ed annualmente nei tre anni successivi nei pazienti operati per carcinoma del retto in funzione dell'entità del rischio.
	Rx TORACE: non vi è indicazione all'uso routinario di tale esame.

La FDG-PET in caso di sospetto recidiva nonostante l'imaging negativa, o il positivizzarsi dei markers (CA19.9, CEA)

Chemioterapia:

FOLFOX: 5-FU (o Capecitabina), acido folinico, oxaliplatino

FOLFOXIRI: 5-FU (o Capecitabina), acido folinico, oxaliplatino, irinotecan

L'uso dei farmaci "target oriented", anti-EGFR (cetuximab-panitumumab) e anti-VEGF (bevacizumab), ha dimostrato di poter incrementare i risultati della chemioterapia (**Livello di evidenza 1++**).

Negli anziani il trattamento adiuvante dovrebbe essere riservato ai pazienti in buone condizioni generali con più elevato rischio di recidiva e può comprendere l'oxaliplatino, mentre la monoterapia con una fluoropirimidina può essere un'opzione da considerare con attenzione, nei soggetti "borderline" ma con alto rischio di ripresa. In entrambi è prudenzialmente opportuno adottare fattori di crescita leucocitari e/o eritrocitari..



E' fortemente consigliabile eseguire la Valutazione Geriatrica Multidimensionale nel paziente anziano.



Per la chemioterapia adiuvante valgono le stesse raccomandazioni del paziente non anziano, ma con particolare attenzione all'impiego dell' oxaliplatino.



I regimi di associazione 5fluorouracile-oxaliplatino e 5fluoruracile-irinotecan possono essere messi in atto nel paziente anziano ultrasettantenne



L'aggiunta del Bevacizumab negli stadi avanzati deve essere valutata con particolare attenzione per la potenziale maggiore incidenza di eventi avversi di tipo trombo-embolico.

PAZIENTE CON MALATTIA METASTATICA

Nei pazienti con malattia metastatica non resecabile e tumore primitivo in sede è importante definire se il tumore primitivo sia sintomatico o meno. Se sintomatico è necessario un intervento chirurgico o endoscopico (resezione del primitivo, e/o stomia decompressiva, stent endoscopico) palliativo a cui segue la chemioterapia.[191]

Pazienti con CCR e metastasi epatiche:

chemioterapia adiuvante → può dare un downstaging della MTS epatica → chirurgia.

- resezione chirurgica (sopravvivenza a 5 AA del 24-58%)

la chemioterapia preoperatoria va sospesa non appena la malattia diventa resecabile chirurgicamente!!! Proseguire significa correre dei rischi (effetti collaterali e chirurgici).

La completa remissione strumentale della malattia non significa la guarigione dalla malattia e non consente al chirurgo di essere sicuro nella resezione.

LA RESEZIONE R0 DELLA MTS EPATICA RAPPRESENTA AD OGGI L'UNICA POTENZIALE GUARIGIONE COMPLETA

- Il numero di metastasi epatiche non è un fattore prognostico sfavorevole in mani di chirurghi esperti.
- L'uso della ecografia intraoperatoria è fortemente consigliato.
- Il margine libero della metastasectomia epatica è sufficiente sia anche solo millimetrico
- La laparoscopia solo nei centri con personale esperto

In caso di epatectomie maggiori è caldeggiata una ipertrofia compensatoria del fegato residuo, ottenibile con embolizzazione portale o altre tecniche, al fine di garantire un'adeguata funzione epatica postoperatoria. La resezione epatica R1 può rappresentare una strategia accettabile se in grado di produrre un significativo beneficio al paziente.



La tempistica e il tipo di intervento chirurgico nei pazienti con primitivo in sede e malattia metastatica sincrona dipende da molti fattori, incluse le condizioni generali del paziente, l'estensione della malattia metastatica e la sintomaticità legata al tumore primitivo. Si raccomanda pertanto una valutazione multidisciplinare per valutare le strategie adeguate.



Nei pazienti con tumore del retto sintomatico e malattia metastatica sincrona può essere considerata l'associazione di polichemioterapia e radioterapia.



Il trattamento chirurgico può avere intento curativo nei casi in cui una recidiva locale non sia associata a segni di disseminazione sistemica. La resezione chirurgica di metastasi del polmone o dell'ovaio può essere curativa in casi selezionati.



La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi.



Il numero di metastasi epatiche asportate non si correla a prognosi più sfavorevole, se l'intervento è eseguito da chirurgo esperto.



La resezione chirurgica di metastasi del fegato deve essere considerata dopo downsizing ottenuto con trattamento chemioterapico.



Il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici. Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.



Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab tale farmaco deve essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione.



In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio.

LA CHIRURGIA NELLA MALATTIA NEOPLASTICA AVANZATA

- 1) Malattia primitiva avanzata e MTS non resecabile: **chirurgia** sulla lesione primitiva se SINTOMATICA
 - Endoscopico (stent),
 - resezione palliativa,
 - stomia decompressiva.

.....ASSOCIATA A CHEMIOTERAPIA!!!!

La recidiva pelvica se unica ripresa di malattia può trovare indicazione chirurgica con intento curativo R0

Le **MTS a polmone e fegato** vanno prima discusse con il team multidisciplinaree cmq:

- pazienti con malattia limitata e resecabile → intervento chirurgico radicale e/o terapia medica perioperatoria. Qualora si opti per terapia perioperatoria l'unico schema validato è FOLFOX o XELOX. [192, 193]
- pazienti con malattia limitata al fegato e/o al polmone ma non resecabile uso di terapie ad alta percentuale di risposta per "convertire" la malattia a resecabile (concetto di "conversion therapy").

Nel secondo caso sopra riportato (conversion therapy) sembra utile al fine di rendere resecabile la MTS epatica la triplice terapia farmacologica o l'uso di doppiette + 1 farmaco biologico (conversione fino al 50 % delle MTS).

La resezione R1 delle MTS epatiche è giustificata nei casi in cui si prevede un beneficio clinico\sogettivo per il paziente.

Terapie locoregionali:

radioablazione\termoablazione delle MTS epatiche (percutanea\laparoscopica)

SIRT: radioablazione arteriosa epatica con microsferi di Itririo 90

TALE PROCEDURA NON PUO' ESSERE SOSTITUTIVA DELLA CHIRURGICA E DELLA CHEMIOTERAPIA

Radioterapia:

- utile nelle MTS ossee (<5% di fratture e compressioni midollari, < dolore)
- radio+chemioterapia sono abbinate nelle recidive locali (possibile anche una re-irradiazione locale con iperfrazionamento della dose) e negli stadi T4 non resecabili (intenti citoreduzione o palliativo)

Carcinosi peritoneale: scarsa prognosi

- forma limitata (basso PCI: peritoneal cancer index): →CHIRURGIA CITORIDUTIVA E HIPEC (chemio-ipertermia)

I CONSIGLI PER UNA GESTIONE DEL PERIODO A LUNGO TERMINE

Nello specifico per le neoplasie del colon-retto le sequele tardive che meritano la maggiore attenzione sono rappresentate dalla diarrea cronica, dall'incontinenza, dalla tossicità neurologica periferica, dalle seconde neoplasie intestinali e dalle disfunzioni sessuali.

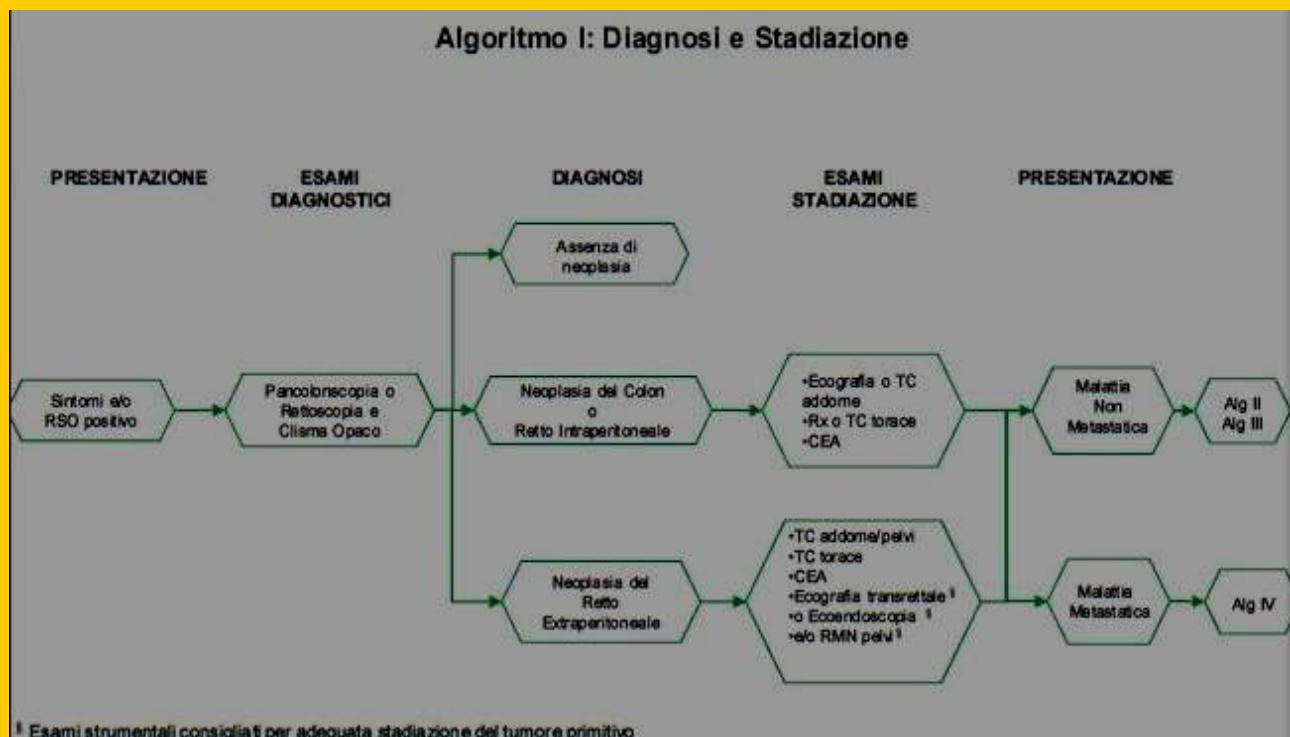
NON COMMITTERE L'ERRORE DI TRASCURARE GLI ALTRI PROGRAMMI DI SCREENING NEI PAZIENTI OPERATI DI CCR (AD ESEMPIO LO SCREENING PER CA. MAMMARIO).

RICHIEDERE INOLTRE:

- dieta
- controllo per BMI
- abolizione del fumo

In conclusione i *survivorship care plans* che in italiano potremmo meglio definire come “programmi di sorveglianza individualizzati”, devono rappresentare un documento personalizzato dove, sulla base delle specifiche caratteristiche della neoplasia e delle cure ricevute, lo specialista oncologo sia in grado di definire e trasmettere al medico di Medicina Generale un programma di sorveglianza complessivo che comprenda dettagliate informazioni non solo sul rischio di ricaduta ma anche in merito alla prevenzione, identificazione e gestione delle possibili sequele tardive legate alla malattia e al suo trattamento.

ALGORITMI CONCLUSIVI



Algoritmo II: Colon Malattia non Metastatica



Pz unfit per terapia di combinazione

Basso rischio: consigliabile valutazione instabilità dei microsatelliti

¹ Alto rischio: ≥ 1 fattore di rischio (T4, G3-G4, <12 lfn asportati, esordio con occlusione/perforazione, invasione vascolare, linfatica o perineurale)

Algoritmo III: Retto Malattia Non Metastatica



* Se pCR o downstaging a ypT1-2 pN0

¹ Se no downstaging patologico

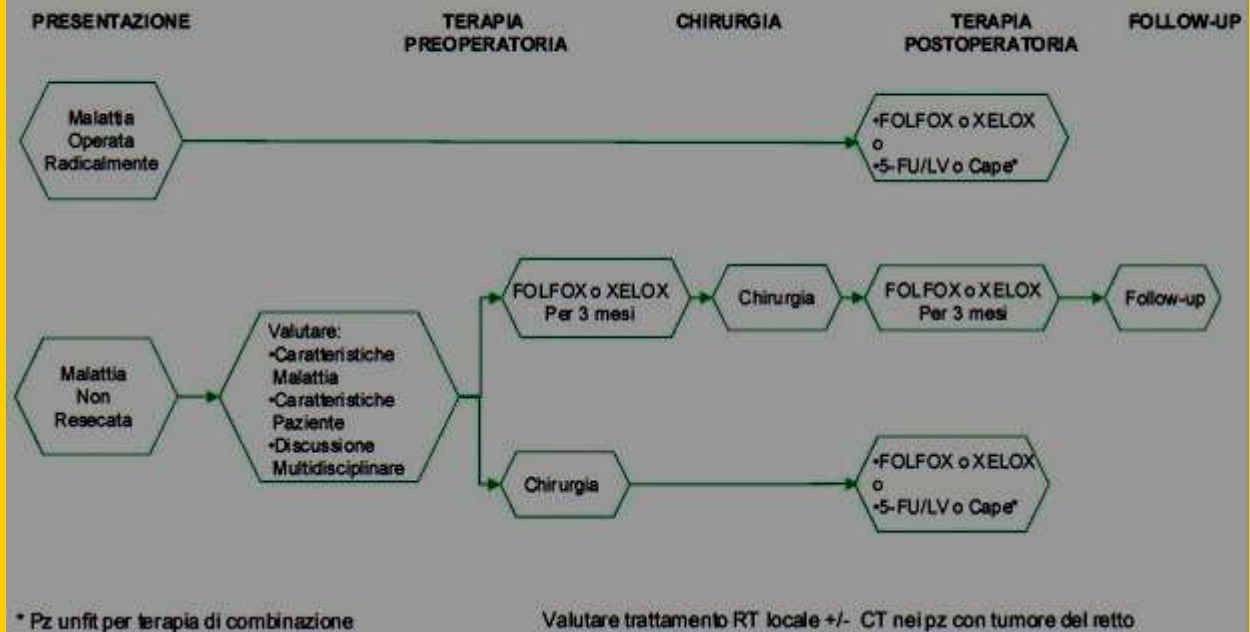
* Stent, by-pass, laser se occlusione/sanguinamento

** Pz unfit per terapia di combinazione

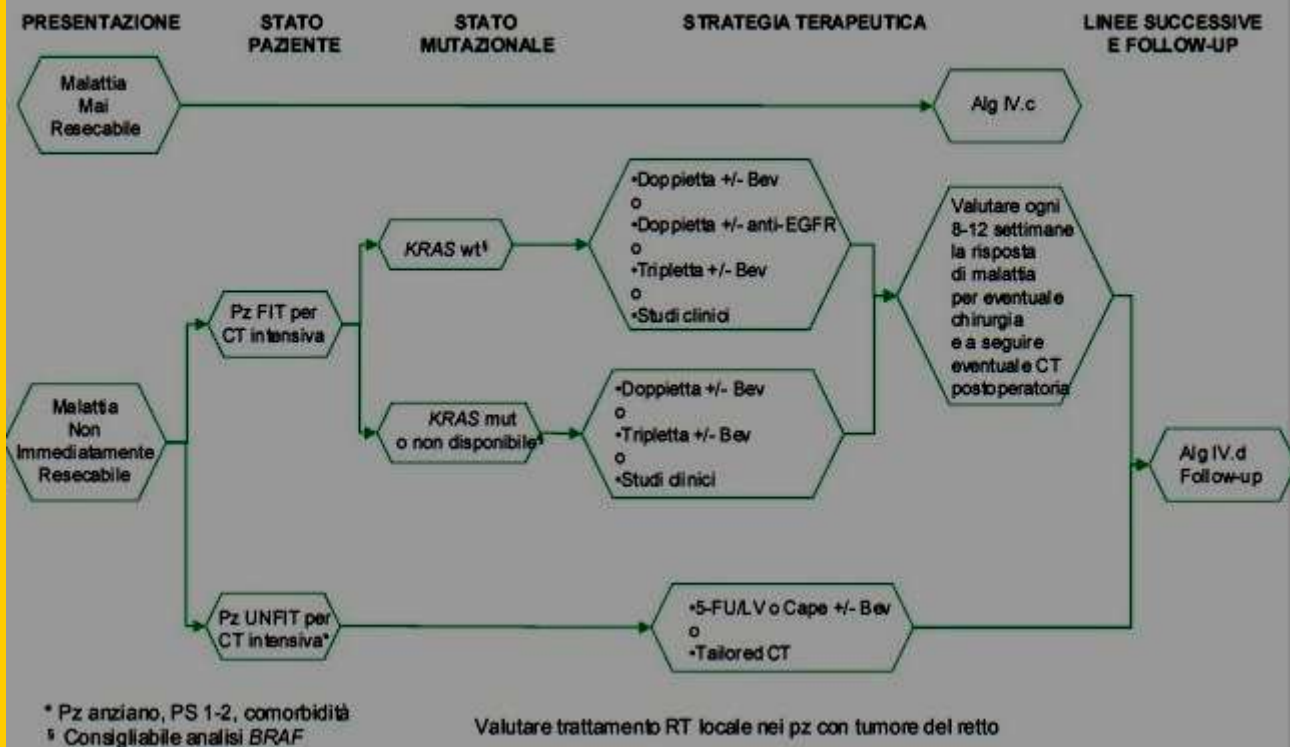
¹¹ Se pT3N0 o pz unfit sola fluoropirimidina; RTCT con fluoropirimidina

** Se necessita demolizione dello sfintere considerare RT +/- CT concomitante preoperatoria

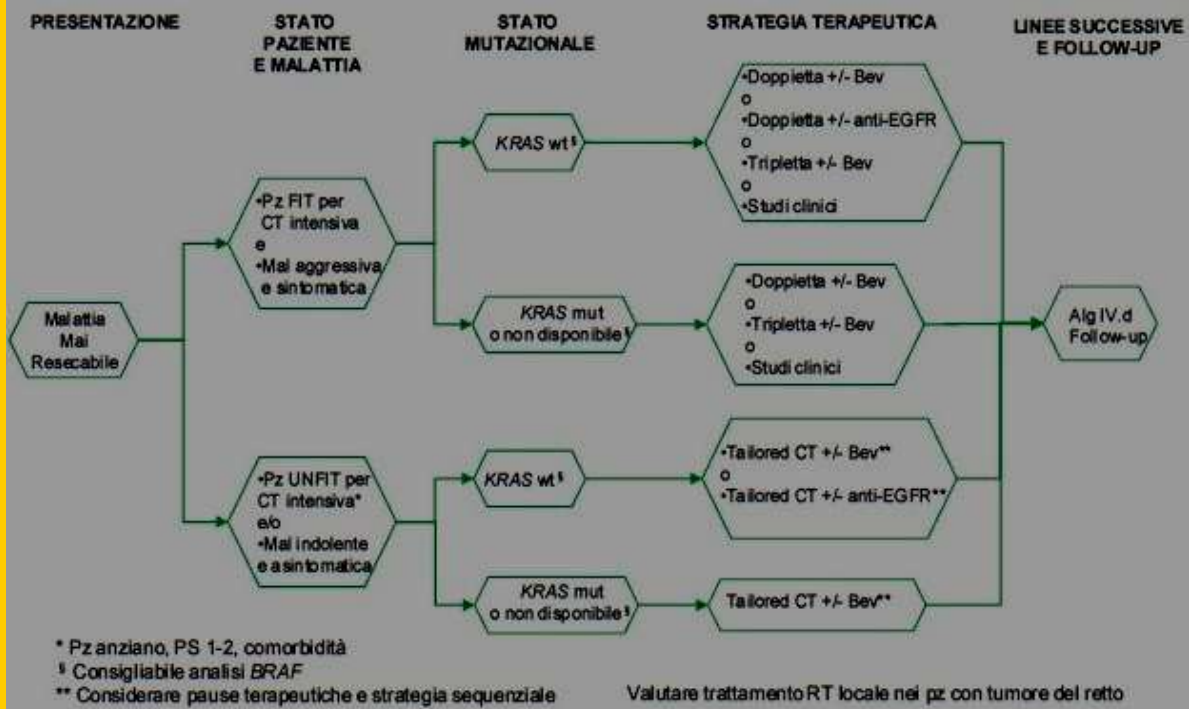
Algoritmo IV.a: Malattia Metastatica Resecabile



Algoritmo IV.b: Malattia Metastatica Non Resecabile



Algoritmo IV.c: Malattia Metastatica Non Resecabile



Algoritmo IV.d: Malattia Metastatica Linee Successive

